

4

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-010958

(43)Date of publication of application : 16.01.2001

(51)Int.Cl.

A61K 31/5575

A61K 9/107

A61K 47/24

A61K 47/44

(21)Application number : 11-184845

(71)Applicant : TAIYO YAKUHIN KOGYO KK
FUJI PHARMACEUTICAL CO LTD

(22)Date of filing : 30.06.1999

(72)Inventor : YOKOIE FUSASHI
AKITA ERIKO
TAKEYAMA KEISUKE
SAKURAI KAZUHISA

(54) INTRAVENOUSLY INJECTABLE PROSTAGLANDIN FAT EMULSION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a fat emulsion containing a prostaglandin having less danger and high stability.

SOLUTION: This prostaglandin fat emulsion administrable by intravenous injection has $\leq 1 \mu\text{m}$ maximum particle diameter of fat sphere and contains a prostaglandin, a purified olive oil, a phospholipid and water. A mixture comprising the prostaglandin, the purified olive oil, the phospholipid and water is jetted from a nozzle under high pressure, the liquid jetted from the nozzle is collided against a reversed and returned liquid to produce a prostaglandin fat emulsion.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

THIS PAGE BLANK (050)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-10958

(P2001-10958A)

(43) 公開日 平成13年1月16日 (2001.1.16)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
A 6 1 K	31/5575	A 6 1 K	31/5575
	9/107		9/107
	47/24		47/24
	47/44		47/44

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平11-184845	(71) 出願人	000208145 大洋薬品工業株式会社 愛知県名古屋市中区葵3丁目24番2号
(22) 出願日	平成11年6月30日 (1999.6.30)	(71) 出願人	591166400 富士製薬工業株式会社 東京都足立区鹿浜1丁目9番11号
		(72) 発明者	横家 房志 岐阜県岐阜市秋沢370-2
		(72) 発明者	秋田 恵理子 岐阜県岐阜市秋沢370-2
		(74) 代理人	100086324 弁理士 小野 信夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 静脈注射可能なプロスタグランジン脂肪乳剤

(57) 【要約】

【課題】 より危険性が少なく、安定性の高いプロスタグランジン類を含む脂肪乳剤を提供すること。

【解決手段】 脂肪球の最大粒子径が $1\mu\text{m}$ 以下の、プロスタグランジン類、精製オリーブ油、リン脂質および水を含有してなる静脈内投与可能なプロスタグランジン脂肪乳剤およびプロスタグランジン類、精製オリーブ油、リン脂質および水を含有する混合物に高い圧力をかけて、ノズルから噴出させ、このノズルから噴出させる液と、反転して帰ってくる液とを衝突させる当該プロスタグランジン脂肪乳剤の製造法。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項1】 プロスタグランジン類、精製オリーブ油、リン脂質および水を含有してなる静脈内投与可能なプロスタグランジン脂肪乳剤。

【請求項2】 更に脂肪酸を含有する請求項第1項記載の静脈内投与可能なプロスタグランジン脂肪乳剤。

【請求項3】 脂肪球の最大粒子径が $1\mu\text{m}$ 以下である請求項第1項または第2項記載の静脈内投与可能なプロスタグランジン脂肪乳剤。

【請求項4】 プロスタグランジン類、精製オリーブ油、リン脂質および水を含有する混合物を超高圧ジェット流反転乳化法で乳化することを特徴とする静脈内投与可能なプロスタグランジン脂肪乳剤の製造法。

【請求項5】 超高圧ジェット流反転乳化法において、混合物をノズルから噴出させる際の圧力が $500\sim 3100\text{kg}/\text{cm}^2$ である請求項第4項記載の静脈内投与可能なプロスタグランジン脂肪乳剤の製造法。

【請求項6】 超高圧ジェット流反転乳化法において調製される脂肪乳剤は、乳化工程を通じ 70°C 以下に保たれる請求項第4項または第5項記載の静脈内投与可能なプロスタグランジン脂肪乳剤の製造法。

【請求項7】 超高圧ジェット流反転乳化法におけるパス回数が2回以下である請求項第4項ないし第6項の何れかの項記載の静脈内投与可能なプロスタグランジン脂肪乳剤の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は静脈注射可能なプロスタグランジン脂肪乳剤に関し、更に詳細には、脂肪乳剤を構成する脂肪粒子と有効成分であるプロスタグランジン類の安定性が高く、かつ静脈内投与しても安全なプロスタグランジン脂肪乳剤およびその製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】プロスタグランジン類（以下、単に「PG」と略すことがある）には種々の薬効を示すものが多く、その医薬用途への応用が研究されている。

【0003】しかしながら、例えばプロスタグランジン類のうち、プロスタグランジンE₁等は、肺を通過する際に肺に存在する15-ヒドロキシデヒドロゲナーゼにより不活性化されるとされており、静脈内投与は好ましくないとされていた。そこで近年、静脈内投与を可能とする技術として、大豆油等の油脂を用いてプロスタグランジン類を脂肪乳剤とする試みがなされている。

【0004】ところで、一般に医薬用油脂と水を含む脂肪乳剤を調製するためには、乳化剤として天然から得られるリン脂質が使用されるが、このリン脂質中には、ホスファチジルエタノールアミン（以下、「PE」という）が20重量%程度含まれており、これが発熱、嘔吐及び悪寒のような悪影響等を及ぼす物質（以下、「発熱性物質等」という）として作用するという問題があっ

た。そのため、医薬用のリン脂質としては、PEを問題とならない程度まで除去したものを使用することが常識とされていた。

【0005】このような技術背景において、最近、PEを除去した天然リン脂質を乳化剤とするプロスタグランジン類の脂肪乳剤が出願され、既に特許されている（特許第2127163号）。

【0006】この特許は、リン脂質中から発熱性物質等としてのPEでなく、PEがプロスタグランジン類の不安定化成分として働くことに着目し、このPEを除去する点に特許性が認められたものである。しかし、実際には、PEはリン脂質中で乳化安定成分としても働いたため、これを単純に除去したリン脂質を用いた場合は、脂肪乳剤の経時的な乳化安定性が極端に悪くなって、保存中の粒子径の増大することが指摘されており（特開平4-338335号）、技術的に上記特許明細書に開示の通り問題が解決されたかは定かではない。

【0007】更に、上記特許では、油脂として大豆油を用いた例のみで試験されているに過ぎず、他の天然油脂においても、前記特許で想定するようなリン脂質中のPEによる安定性の低下がおこるかどうか、また、仮に安定性の低下が生じたとしても、リン脂質中からPEを除いたものを用いた場合にその安定性の低下を抑制できるかについては全く不明であった。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】前記のように、特許第2127163号により一応安定性を高めたプロスタグランジン類の脂肪乳剤が得られた如くであるが、この特許による脂肪乳剤には、保存中の粒子径の増大が指摘され、最悪の場合には末梢血管閉鎖の可能性もあることが判った。従って、より危険性が少なく、安定性の高いプロスタグランジン類を含む脂肪乳剤の開発が必要とされる。本発明は、このような課題を満足させるものである。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記した状況を踏まえた上でプロスタグランジン類を含む脂肪乳剤で使用する油脂基剤や、脂肪乳剤の製造法について種々検討していたところ、従来、静脈内投与用の油脂基剤としては一般的でない精製オリーブ油（以下、「オリブ油」という）をプロスタグランジン類の脂肪乳剤の油脂成分として用いた場合は、リン脂質中のPE含量により、プロスタグランジン類の安定性が殆ど影響されないこと、また、特定の手法により製造されたプロスタグランジン類の脂肪乳剤は粒子径の分布範囲の狭い脂肪球で構成され、医薬品として特に好ましいものであることを見出し、本発明を完成した。

【0010】すなわち本発明は、プロスタグランジン類、オリブ油、リン脂質および水を含有してなる静脈内投与可能なプロスタグランジン脂肪乳剤を提供するもの

である。

【0011】また本発明は、プロスタグランジン類、オリブ油、リン脂質および水を含有する混合物を超高圧ジェット流反転乳化法で乳化することにより、すなわち、上記混合物に高い圧力をかけて、ノズルから噴出させ、このノズルから噴出させる液と、反転して帰ってくる液とを衝突させるという方法により、静脈内投与可能なプロスタグランジン脂肪乳剤を製造する方法を提供するものである。

【0012】

【発明の実施の形態】本発明の静脈内投与可能なプロスタグランジン脂肪乳剤（以下、「PG乳剤」という）は、プロスタグランジン類、オリブ油、リン脂質および水を含有してなるものである。

【0013】このPG乳剤を構成する成分のうち、プロスタグランジン類としては、プロスタグランジンE1 (PGE1)、プロスタグランジンA2 (PGA2)、プロスタグランジンD2 (PGD2)、プロスタグランジンE2 (PGE2)、プロスタグランジンF1 α (PGF1 α)、プロスタグランジンI2 (PGI2) およびこれらの誘導体等が挙げられる。

【0014】また、PG乳剤の油脂基剤として用いられるオリブ油は、市販のオリーブ油をアルコール洗浄、分子蒸留等の処理に付し、不純物として含まれる不けん化物等を除去、精製したものである。

【0015】更に、本発明で用いられるリン脂質としては、天然由来のリン脂質をそのままあるいは更に精製したものをを用いることができる。具体的には、卵黄レシチン、大豆レシチン等を用いることができる。

【0016】なお、天然由来のリン脂質は、ホスファチジルコリン (PC)、ホスファチジルエタノールアミン (PE)、ホスファチジルイノシトール (PI)、ホスファチジルセリン (PS)、スフィンゴミエリン (SM) 等を含有するものであるが、このうちPEは脂肪乳剤においては乳化の安定化に寄与することが知られており、レシチン中にある程度存在していた方がよい。

【0017】本発明のPG乳剤には、上記各成分と水その他、脂肪酸を配合することができる。この脂肪酸は、乳化補助剤としての働きをするもので、本発明のPG乳剤に優れた乳化安定性を与えるものである。この脂肪酸としては、天然、合成の何れでも良く、飽和酸、不飽和酸の何れでも良いが、不飽和中鎖脂肪酸が好ましく、オレイン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、リノール酸、リノレン酸等が挙げられる。オレイン酸を脂肪酸として使用する場合は、その純度が99%以上であることが好ましい。

【0018】本発明のPG乳剤は、 1×10^{-5} から 1×10^{-2} 重量%、好ましくは、 1×10^{-4} から 1×10^{-3} 重量%のPG、5から50重量%、好ましくは10から20重量%のオリブ油、0.05から10重量%、好ま

しくは0.5から5重量%のリン脂質、0から1重量%、好ましくは0.2から0.5重量%の脂肪酸と残部の水を用い、常法により乳化することによって製造することができる。また、更に必要に応じて通常医薬に用いられる安定化剤、等張化剤、pH調整剤等を本発明の効果を損なわない範囲で添加することができる。

【0019】この乳化は、本発明のPG乳剤が直接静脈内投与するものであるため、脂肪粒の最大粒子径が $1 \mu\text{m}$ 以上とならないように行うことが好ましく、最大粒子径が $0.7 \mu\text{m}$ を超えないよう行うことがより好ましい。最大粒径が、例えば $1 \mu\text{m}$ 以上である場合は、末梢血管閉鎖等の問題が生じるおそれがある。

【0020】上記の好ましい粒径のPG乳剤を得るための特に好ましい調製方法としては、マントンゴーリン法や、超高圧ジェット流反転乳化法 (BEE) が挙げられる。このうち、マントンゴーリン法は、粗乳化液に高圧 ($300 \sim 1000 \text{ kg/cm}^2$) をかけ、非常に狭い隙間から壁に衝突させ、常圧の中に噴出させることにより、分散媒等を切断させ微細なエマルジョンを形成させる方法であるが、脂肪球の最大粒子径が $1 \mu\text{m}$ 以上とならないようにするためには、10~20パスする必要がある。この過程で乳化液の温度が上昇することがある方法である。

【0021】一方、超高圧ジェット流反転乳化法 (BEE) は、粗乳化液に超高圧 ($500 \sim 3100 \text{ kg/cm}^2$) をかけ、ノズルからの噴出する液を反転して帰ってくる液と衝突させることにより、エマルジョンを形成する方法であり、脂肪球の最大粒子径を $1 \mu\text{m}$ 以上とならないようにするためには1~2パスしか要さず、この過程での乳化液の温度上昇がほとんどない方法である。

【0022】また、脂肪球は、一般には粒子径分布を持っており、同じ平均粒子径で示されたとしても、粒径のばらつきが少なく、粒子径分布が狭いものがより好ましい。この点、マントンゴーリン法では段階的に粒子径を小さくしていくため、大きな径の粒子が混在するが、BEEでは、このようなことがなく、粒子径の分布範囲の狭い脂肪球を得ることができる。

【0023】そして、特にPGは熱に対する安定性が低いため、製造中での温度上昇を 70°C 以下に抑えることが望ましいとされることがや、乳化時のパス回数、粒子径範囲を総合検討すると、最も好ましいPG乳剤は、前記成分を用い、BEEを用いて乳化したものとなる。

【0024】なお、特許第2127163号では、大豆油およびPE除去未処理のレシチンを使用した場合、PGの残存率は50%に減少したことが報告されており、この問題を解消するためにPEをほぼ完全に排除している。しかし、レシチン中のPEは脂肪乳剤においては乳化の安定化に寄与することが知られており、安定性の面からはレシチン中に存在していた方がよい。

【0025】本発明においては、油脂基剤としてオリブ

油を用いることにより、ダイズ油に見られるようなPEの存在によるPGの大幅な安定性の低下は認められない。従って、本発明の脂肪乳剤には、発熱性物質等としての問題が起こらない程度(10%程度以下)の量のPEを含んでいることがより好ましい。

【0026】かくして得られた本発明のPG乳剤は、配合したPGの有する薬効を十分にかつ安全に発揮するものであり、しかも保存した場合にあっても薬効は低下せず、その粒径もあまり大きくなるおそれのないものである。すなわち、オリブ油、リン脂質、水よりなり、有効成分としてPGE1を含むPG乳剤を慢性動脈閉塞症の患者に投与した場合、四肢潰瘍が改善し、安全性の点でも問題はなかった。従って、本発明のPG乳剤は、静脈投与して十分な効果が得られるものである。

【0027】

【実施例】次に実施例を挙げ、本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に何ら制約されるものではない。

【0028】実施例 1

使用油脂基剤の相違によるPGE1安定性の比較：オリブ油または精製ダイズ油(以下、「ダイズ油」という)を用い、下記方法によりプロスタグランジンE1 (PGE1) を含有する脂肪乳剤を調製した。このPGE1含有脂肪乳剤について、下記方法によりその安定性を検討した。

【0029】なお、この試験においては、PEを実質的

に除去した卵黄リン脂質を用いる、脂肪乳剤中のプロスタグランジン安定化方法(特許第2127163号)が知られていることから、卵黄リン脂質中にPEを添加し、PE濃度変化による脂肪乳剤の安定性の変化も調べた。

【0030】(脂肪乳剤の調製法) 油相としてオリブ油またはダイズ油を50g、PE濃度が0、5、10重量%になるようにPEを添加した卵黄レシチン9g、PGE1 3.5mg、水425g及びグリセリン11gを用い、これらをホモミキサーを用いて粗乳化した。更に、超高压ジェット流反転乳化法を用いて2,700 kg/cm²の加圧下で平均粒子径が0.15~0.3μmの脂肪乳剤を調整した。これを10ml 蓋付き試験管に充填し、被験試料とした。

【0031】(試験方法) 10ml 蓋付き試験管に充填した脂肪乳剤を、室温下、200回/分で2時間30分振とうし、振とう前後でのPGE1の残存率及び粒子径を測定し、安定性を検討した。PGE1の定量は、HPLC(高速液体クロマトグラフ)法により行い、粒子径は、マイクロトラックUPA9230型粒度分布計(日機装(株))を用いて測定した。この結果を表1および表2に示す。

【0032】(結果)

PGE1の残存率：

【表1】

使用油 脂		P E 濃 度		
		0 %	5 %	1 0 %
オリブ油	残存率 (%)	1 0 3	1 0 2	1 0 0
	S.D.	1.1	1.8	1.6
ダイズ油	残存率 (%)	8 9	8 6	8 8
	S.D.	1.4	0.2	0.7

【0033】脂肪球粒径：

【表2】

油脂基剤	測定時期	項 目	P E 濃 度		
			0 %	5 %	1 0 %
オリブ油	振とう前	最 小	5 1.1	7 2.3	6 0.8
		最 大	4 8 6.1	4 8 6.1	4 8 6.1
		平 均	1 9 9.1	2 0 2.6	2 1 0.3
	振とう後	最 小	6 0.8	6 0.8	6 0.8
		最 大	5 7 8.1	5 7 8.1	5 7 8.1
		平 均	2 1 0.0	2 0 6.3	2 1 0.1
	振とう前後の平均粒径の変化率		5.5 %	1.8 %	-0.1 %
ダイズ油	振とう前	最 小	7 2.3	7 2.3	6 0.8
		最 大	5 7 8.1	4 8 6.1	4 8 6.1
		平 均	2 1 3.4	2 1 7.1	2 0 3.3
	振とう後	最 小	6 0.8	6 0.8	7 2.3
		最 大	9 7 2.3	8 1 7.6	1 1 5 6.2
		平 均	2 5 2.9	2 1 2.0	2 6 1.6
	振とう前後の平均粒径の変化率		1 8.5 %	-2.3 %	2 8.7 %

(表中の数字は、平均粒径の変化率を除き粒子径(nm)を示す)

BEST AVAILABLE COPY

【0034】実施例 2

本発明製剤の安定性確認：

(脂肪乳剤の調製法) 油相としてオリブ油を50g、PE濃度が0、1、2、20重量%になるようにPEを添加した卵黄レシチン9g、PGE1 3.5mg、水425g及びグリセリン11gを用い、これらをホモミキサーを用いて粗乳化した。更に、超高压ジェット流反転乳化法を用いて2,700kg/cm²の加圧下で平均粒子径が0.15～0.3μmの脂肪乳剤を調整した。これを2mlのアンフルに充填し、被験試料とした。

使用油 脂		P E 濃 度			
		0 %	1 %	2 %	20 %
オリブ油	残存率 (%)	91	90	95	89
	S.D.	0.8	1.6	0.2	0.1

【0037】上記結果によれば、油脂基剤としてオリブ油を用いた場合、PE濃度0～10重量%において、振とう後のPGE1残存率は100以上を示し、PE濃度によるPGE1含量低下は認められなかった。また、脂肪球の粒子径については、振とう後の平均粒子径、最大粒子径共に変化が認められなかった。また、脂肪球の粒子径については、PE濃度による違いは認められなかった。

【0038】これに対し、ダイズ油を使用した場合は、PE濃度0～10重量%において、振とう後のPGE1残存率が86～89%を示し、PE濃度によるPGE1含量の低下に差は認められなかったが、オリブ油脂肪乳剤と比較するといずれのPE濃度においてもPGE1含量が低下する傾向が認められた。脂肪球の粒径については、振とう後、いずれのPE濃度においてもオリブ油と比較すると最大粒子径の増大傾向が認められた。また、平均粒子径については0重量%、10重量%では振とう前後の変化率が18、29%を示しており、オリブ油のそれと比較すると明らかな差が認められた。

【0039】本発明のオリブ油を油脂基剤として使用し

【0035】(試験方法) アンフルに充填した脂肪乳剤を、125℃で2.2分間加熱し、加熱前後でのPGE1の残存率を測定し、安定性を確認した。脂肪乳剤の加熱には、短時間の加熱が可能な機器としてマイクロ波分解装置(株)ユニフレックス)を用いた。また、PGE1の定量はHPLC(高速液体クロマトグラフ)法により行った。この結果を表3に示す。

【0036】(結 果)

PGE1の残存率：

【表3】

たPGE1オリブ油脂肪乳剤中のPGE1の加熱後の安定性を確認した結果、PE濃度0～20重量%において、加熱後のPGE1残存率は89～95%を示し、PE濃度によるPGE1含量低下に差は認められなかった。

【0040】以上より、油脂基剤としてオリブ油を用いた場合は、特許第2127163号の実験例と異なり、未精製卵黄リン脂質に該当するPE濃度20重量%の卵黄リン脂質を用いても、加熱による残存率の低下は認められなかった。

【0041】一方、振とう後では、ダイズ油において、粒子径の大きなバラツキが観察され、また、オリブ油と比較するとPGE1濃度の低下傾向も認められた。しかし、オリブ油では、振とう前後において脂肪球の粒子径及びPGE1濃度ともに変化が認められず、オリブ油を油相として使用した場合には、PGE1の脂肪乳剤が乳化安定性及び主薬自体の安定性にも優れているものと判断された。

【0042】この結果は、脂肪乳剤におけるオリブ油とダイズ油の物性の相違を示すものと考えられた。

以 上

フロントページの続き

(72)発明者 武山 敬祐

愛知県一宮市下沼町3-26-5

(72)発明者 櫻井 和久

富山県中新川郡上市町北島1-1

Fターム(参考) 4C076 AA17 BB13 CC29 DD38 DD41

DD63 EE53 FF43 FF63 FF67

GG45 GG50

4C086 AA01 AA02 DA01 MA03 MA05

MA22 MA66 NA03 ZC01

THIS PAGE BLANK (USPTO)